

SSRI VE SPEKTRU ÚZKOSTNÝCH PORUCH

doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF UP v Olomouci

Autor uvádí přehled prevalence úzkostných poruch a deprese, věnuje se jejich vzájemné komorbiditě. Ukazuje, že nejen samotná prevalence, ale i jejich vzájemná komorbidita je vysoká a představuje tudíž závažnou terapeutickou výzvu. Následně podává přehled indikací a dávkování jednotlivých inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) v léčbě úzkostných poruch. Upozorňuje na to, že zatím nejsou lékaři v ČR vázáni rigorózně schválenými indikacemi či doporučeným dávkováním, nicméně s touto praxí je třeba v budoucnu počítat.

Klíčová slova: deprese, úzkostné poruchy, SSRI, panická porucha, generalizovaná úzkostná porucha, posttraumatická stresová porucha, obsedantně kompulzivní porucha, sociální fobie.

SSRI IN THE SPECTRUM OF ANXIETY DISORDERS

The author gives a survey of prevalence of generalized anxiety disorders and depression, concentrating on their mutual co-morbidity. He shows, that not only independent prevalence, but their mutual co-morbidity is high and thus represents a big therapeutic challenge. The spectrum of indications and dosage of a particular SSRI in the treatment of anxiety disorders is consequently given. The author emphasizes, that physicians in Czech republic are not so far rigorously limited by the approved indications and recommended dosage, but this practice might not last forever.

Key words: depression, anxiety disorders, SSRI, panic disorder, generalized anxiety disorder, posttraumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia.

Úvod

Celoživotní prevalence deprese uvádí do 16 %, ale i více, úzkostných poruch kolem 25 % (41, 43, 63, 72, 85). Úspěšnost prevence i léčby je komplikována řadou faktorů. Jde kupříkladu o relativní nenápadnost (či „situační pochopitelnost“) počátečních a mírnějších forem onemocnění, což následně přispívá k rozvoji chronicity onemocnění. Často jsou projevy úzkosti či deprese provázány polymorfními tělesnými příznaky, které na sebe strhávají větší pozornost. To vede k celé škále rozsáhlých somatických vyšetření, která se stávají v určitém okamžiku kontraproduktivními. Ukáže se totiž, že stále nové neurčité somatické nálezy nevysvětlí dostatečně trvající obtíže pacienta. S tím souvisí i pozdní nebo ne vždy správná diagnostika úzkostných poruch a deprese, popřípadě nesprávná léčba. Velmi často se můžeme setkat s jakousi negativní triádou: je podán nesprávný lék v nesprávné dávce a po nesprávnou dobu. Častou komplikací, která ztěžuje jak diagnostiku, tak léčbu, je rovněž komorbidita deprese a úzkostných poruch (7, 44, 65, 68).

Prevalence deprese a úzkostných poruch

Na začátku jsme konstatovali, že celoživotní prevalence deprese a úzkostných poruch je vysoká. Uvedená zjištění pocházejí vesměs ze zemí Evropy, Severní Ameriky a jihovýchodní Asie. Výsledky se liší nejen mezi jednotlivými regiony, ale někdy i v rámci jedné země. To je dáno jednak designem studií, metodologickými odlišnostmi, prostředím a psychosociální zátěží, kulturou a pochopitelně i odlišným etnikem. Proto nacházíme v různých publikacích někdy i značně rozdílné výsledky (28, 63, 66, 70, 72). Z toho důvodu musíme počítat často se značným rozptylem ve výsledných hodnotách. Tabulka 1 uvádí přehled celoživotní prevalence úzkostných poruch a deprese. Mezi úzkostnými poruchami, jejichž celoživotní prevalence je přibližně 25 %, jsou nejčastější sociální fobie (5–15 %) a ge-

neralizovaná úzkostná porucha (GAD) do 10 %. Zmíněný veliký rozptyl je vidět u posttraumatické stresové poruchy (PTSD). Panická porucha vykazuje prevalenci do 3,5 %, ale výskyt samotných panických atak se uvádí až 18 % (5, 6, 7, 26, 32, 33, 70, 72, 81).

Komorbidita deprese a úzkostných poruch

Celoživotní prevalence úzkostných poruch u deprese je mezi 50 a 60 % (3, 52, 53, 70, 72, 84). V přehledu ji uvádí tabulka 2. Vidíme, že téměř u všech kombinací se pohybujeme na úrovni ¼ až ½ případů. Je zajímavé uve- dené hodnoty porovnat i z pohledu odds ratio (OR), což je odhad relativního rizika. (Zjednodušeně řečeno, jde o poměr osob u nichž nemoc propukla a měli rizikový faktor oproti těm, co onemocněli, a rizikový faktor neměli. Je-li například OR 2,2, pak riziko onemocnění pro člověka s rizikovým faktorem je 2,2× větší než pro toho, který tento faktor nemá.) Odds ratio komorbidit deprese a sociální fobie je 2,9, deprese a panické poruchy a deprese s PTSD

Tabulka 1. Celoživotní prevalence úzkostných poruch a deprese

OCD	2,5–3 %
panická porucha	1,5–3,5 %
PTSD	1–8 %
sociální fobie	5–15 %
GAD	5–9 %
úzkostné poruchy (celkem)	25 %
deprese	10–16 %

Tabulka 2. Komorbidita deprese a úzkostných poruch

deprese + GAD	17–20 %
deprese + sociální fobie	25–30 %
deprese + specifické fobie	25 %
deprese + panická porucha	10 %
deprese + PTSD	15–20 %
deprese + úzkostné poruchy (celkem)	50–60 %

je stejné: 4,0, u GAD je 6,0, průměrně pro úzkostné poruchy $OR=4,2$. V klinických studiích se ukazuje, že přibližně polovina depresivních pacientů trpí přinejmenším jednou úzkostnou poruchou, a z těchto další polovina dokonce nejméně dvěma (26, 34, 52, 70, 72, 93).

Komorbidita úzkostných poruch a deprese

Prevalence deprese u úzkostných poruch se uvádí okolo 55 % (40, 52, 53, 69, 81). U jednotlivých poruch se z části liší, nejvyšší se předpokládá u obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD) – až 80 %. V průměru se ukazuje, že komorbidita deprese u úzkostných poruch dosahuje $OR=6,6$, je tedy prakticky stejná, jako je tomu mezi komorbiditou úzkostných poruch navzájem, kde je $OR=6,2$ (26, 52, 53, 81).

Komorbiditu OCD s ostatními úzkostnými poruchami a depresí ukazuje tabulka 3. O vysoké koincidenci s depresí jsme se již zmínili (14, 57, 58, 92).

V tabulce 4 vidíme komorbiditu sociální fobie s ostatními poruchami. S depresí dosahuje 20 %, s panickou poruchou je podle některých studií uváděna do 15 %, ojediněle výsledky udávají až 75 %, s GAD se vyskytuje přibližně v $\frac{1}{4}$ (52, 53, 70, 72).

GAD vykazuje komorbiditu s depresí v 10–40 %. Ještě vyšší je u sociální fobie, až 60 % (tabulka 5) (26, 40, 52, 81).

PTSD se vyskytuje společně s depresí přibližně ve 40–50 % případech, také zde můžeme podle některých autorů nalézt ještě vyšší výskyt (tabulka 6) (10, 15, 37, 50, 63). U PTSD se také hovoří o vysoké koincidenci s rozvojem závislosti, poslední výzkumy však tyto závěry zpochybňují. Nelze vyloučit, že vysoká koincidencí se týká spíše válečných veteránů se špatnou následnou péčí (50, 63).

Komorbidita panické poruchy s depresí může být až 60 % (tabulka 7) (12, 13, 15, 27, 38, 75). Opakujeme, že samostatná panická ataka je daleko častější.

Lze shrnout, že komorbidita úzkostných poruch a deprese je běžnější, než jejich samostatný výskyt. Vysoká komorbidita se potvrzuje v epidemiologických zjištěních i klinických studiích, a to ve všech věkových kategoriích. Je vysoká u dětí a adolescentů, v období porodním i ve stáří, vysoká je rovněž u bipolární poruchy i psychotických depresí (5, 6, 7, 20, 21, 22, 72).

Komorbidita deprese a úzkostných poruch má řadu závažných zdravotních a sociálních důsledků. Současná přítomnost deprese a úzkosti vede k chronicitě onemocnění, prožívané symptomy bývají intenzivnější a obtížněji léčitelné, je vyšší výskyt relapsů, častější je suicidální aktivita. Z hlediska sociálního vede k vyšší míře pracovní neschopnosti, vyšší spotřebě zdravotní péče a k celkovému snížení schopnosti zastávat standardní sociální a pracovní role. Přehled podává tabulka 8 (12, 23, 24, 81).

SSRI v léčbě úzkostných poruch

I přes pokrok ve vývoji farmak, edukaci a laickou osvětou, i přes nepochybná rizika, zůstávají nadále významnými léky v léčbě úzkosti benzodiazepiny (31, 39, 79). Například

v léčbě GAD jsou na severoamerickém trhu nadále vedoucími psychofarmaky. Jsou předepisována o něco více než antidepresiva a téměř o polovinu více než SSRI, jak ukazuje tabulka 9 (48, 49). Na druhé straně, hodnotíme-li 10 nejpredepisovanějších léků pro léčbu všech poruch nálady

Tabulka 3. Komorbidita OCD, úzkostných poruch a deprese

OCD + deprese	65–80 %
OCD + specifické fobie	20–30 %
OCD + sociální fobie	15–25 %
OCD + panická porucha	10–15 %

Tabulka 4. Komorbidita sociální fobie, deprese a úzkostných poruch

sociální fobie + specifické fobie	50–60 %
sociální fobie + agorafobie	50 %
sociální fobie + GAD	20–25 %
sociální fobie + deprese	15–20 %
sociální fobie + OCD	10–15 %
sociální fobie + panická porucha	10–25 %

Tabulka 5. Komorbidita GAD, deprese a úzkostných poruch

GAD + sociální fobie	15–60 %
GAD + specifické fobie	20–50 %
GAD + deprese	10–40 %
GAD + panická porucha	5–25 %

Tabulka 6. Komorbidita PTSD, deprese a úzkostných poruch

PTSD + deprese	40–50 %
PTSD + GAD	30–45 %
PTSD + sociální fobie	20–30 %
PTSD + specifické fobie	20–25 %
PTSD + OCD	10–13 %

Tabulka 7. Komorbidita panické poruchy, deprese a úzkostných poruch

panická porucha + deprese	20–60 %
panická porucha + agorafobie	25–60 %

Tabulka 8. Důsledky komorbidy deprese a anxiety

závažnější depresivní i úzkostná psychopatologie
vyšší chronicita
zhoršení psychosociálních schopností
prodloužení pracovní neschopnosti
zvýšení spotřeby zdravotní péče
vyšší riziko suicidia
vyšší četnost relapsů

Tabulka 9. Farmaka užívaná pro GAD

alprazolam	15 %
lorazepam	10 %
clonazepam	9 %
diazepam	4 %
benzodiazepiny (celkem)	38 %
paroxetin	12 %
venlafaxin	6 %
sertralin	5 %
citalopram	4 %
nefazodon	4 %
antidepresiva (celkem)	31 %

a úzkostných poruch, pak podíl benzodiazepinů a SSRI je prakticky vyrovnán, antidepresiva jako celek jsou pak předepisována o polovinu častěji než benzodiazepiny. To dokumentuje tabulka 10 (48, 49, 69).

SSRI jsou dnes léky první volby v léčbě deprese (9, 11, 16, 19, 25, 60, 65). Všechna SSRI jsou u nás pro léčbu deprese také schválena (tabulka 11) (77). Je tomu tak na rozdíl například od USA, kde fluvoxamin je indikován pouze pro diagnózu OCD. Přehled doporučeného dávkování u SSRI u deprese uvádí tabulka 12 (64, 67, 76, 77).

Účinnost SSRI v léčbě úzkostných poruch byla dostatečně a opakovaně prokázána. Svým mechanismem účinku zajišťují anxiolytický efekt, a to odlišnou cestou, než je tomu u benzodiazepinů (61, 74, 78, 80, 93). Mají navíc antiimpulzivní efekt, nezhoršují kognitivní funkce. Jsou bezpečná v krátkodobé i dlouhodobé léčbě, nevykazují riziko s ohledem na možný rozvoj závislosti nebo tolerance (18, 31, 32, 33, 84, 85). Vzhledem k výše citované míře komorbidit s depresí pak význam podání antidepresiv v léčbě úzkosti ještě narůstá (11, 43, 51, 55, 59, 82).

Na rozdíl od řady jiných zemí, nejsou dnes lékaři v České republice ještě nuceni se řídit přesně danými schválenými indikacemi toho kterého konkrétního léku. I když vzhledem k vzájemné podobnosti mechanismu účinku SSRI lze předpokládat velmi blízké vlastnosti a terapeutické výsledky, a praxe nás o tom přesvědčuje, schválení léku pro tu kterou indikaci je zárukou, že jeho účinnost je prokázána a dokázána v kontrolovaných studiích. Pouze podání léku v tom případě, kdy jde o schválenou indikaci, je pak krokem lege artis. Jde o pravidla, jejichž nastolení lze vbrzku očekávat i v naší zemi. Totéž se týká i doporučených dávek SSRI pro danou indikaci.

Indikace SSRI ve spektru úzkostných poruch

Antidepresiva SSRI pokrývají možnosti léčby spektra úzkostných poruch v nestejné šíři. Paroxetin má schválenou indikaci pro celé spektrum úzkostných poruch, tedy OCD, panickou poruchu, PTSD, sociální fobii a GAD. Paroxetin je rovněž schválen pro prevenci relapsu deprese, dále OCD, panické poruchy a sociální fobie (3, 13, 17, 77, 60). Z tohoto pohledu zahrnuje nejširší indikační pole z antidepresiv SSRI (tabulky 11 a 14).

Sertralin je indikován kromě deprese pro léčbu OCD, panické poruchy a PTSD. Má samozřejmě schválenou indikaci pro depresi, a to rovněž v prevenci relapsu (tabulky 11 a 14) (28, 29, 36, 50, 64, 77). Sertralin je také prvním antidepresivem, které bylo za kontrolovaných podmínek podáno v léčbě úzkosti a deprese po infarktu myokardu, a kde byla prokázána jeho účinnost a bezpečnost – studie SADHART (56).

Indikační spektrum deprese, OCD a panické poruchy zahrnuje rovněž citalopram. Je taktéž určen pro prevenci relapsu deprese (tabulka 11 a 14) (2, 17, 30, 58, 77). Jedna z prvních kontrolovaných studií sledujících jeho účinnost a bezpečnost v léčbě OCD byla provedena v ČR (58).

Fluoxetin má na našem trhu oficiální indikaci deprese, a to i v prevenci relapsu, z úzkostných poruch

Tabulka 10. Celková preskripce farmak (mil. USD) pro léčbu úzkostných poruch a poruchy nálady

alprazolam	31
lorazepam	21
diazepam	13
clonazepam	13
ostatní	12
benzodiazepiny (celkem)	90
SSRI z toho	97
sertralin	28
fluoxetin	26
paroxetin	26
citalopram	17
bupropion	14
venlafaxin	13
antidepresiva (celkem)	141

Tabulka 11. SSRI a jejich schválené indikace

	DEP	PANIC	OCD	PTSD	SAD	GAD	PMDD	BN
citalopram	+	+	+	–	–	–	–	–
fluoxetin	+	–	+	–	–	–	+	+
fluvoxamin	+	–	+	–	–	–	–	–
paroxetin	+	+	+	+	+	+	–	–
sertralin	+	+	+	+	–	–	–	–

DEP	deprese
PANIC	panická porucha
OCD	obsedantně-kompulzivní porucha
PTSD	posttraumatická stresová porucha
SAD	sociální fobie
GAD	generalizovaná úzkostná porucha
PMDD	premenstruační dysforická porucha
BN	mentální bulimie

Tabulka 12. Dávkování SSRI u deprese a OCD (mg)

	DEP	OCD
citalopram	20–60	20–60
fluoxetin	20–80	20–80
fluvoxamin	100–300	100–300
paroxetin	20–50	40–60
sertralin	50–200	50–200

DEP	deprese
OCD	obsedantně-kompulzivní porucha

Tabulka 13. Dávkování SSRI u dalších úzkostných poruch (mg)

	PANIC	PTSD	SAD	GAD	PMDD	BN
citalopram	20–60					
fluoxetin					20	60
paroxetin	40–60	20–50	20–50	20–50		
sertralin	50–200	50–200				

PANIC	panická porucha
PTSD	posttraumatická stresová porucha
SAD	sociální fobie
GAD	generalizovaná úzkostná porucha
PMDD	premenstruační dysforická porucha
BN	mentální bulimie

OCD (16, 17, 18, 77, 84). Navíc mimo rámec vlastních úzkostných poruch je indikován pro bulimii nervosa (BN) a premenstruační dysforickou poruchu (PMDD) (77, 89). To ukazují tabulky 11 a 14.

Fluvoxamin je určen dle oficiálního schválení pro léčbu deprese a OCD. Jako jediný je indikován v léčbě OCD u dětí, a to od 8 let věku (29, 35, 47, 73, 77). Přehled jeho schválených indikací v České republice uvádí tabulka 11.

Dávkování SSRI ve spektru úzkostných poruch

Pokud jde o dávkování SSRI, všichni jsme si zvykli na to, že je jednoduché, v podstatě nevyžaduje rigorózní titraci, řídíme se podle snášenlivosti a účinnosti. Přitom i v tomto případě jsou dána pravidla, která určují doporučené obvyklé dávky a doporučené rozmezí. Nabízené velikosti tablet pak logicky kopírují požadovaná schémata: citalopram 10, 20, 40 mg, fluoxetin 20 mg, fluvoxamin 50 a 100 mg, paroxetin 20 a nově k dispozici 30 mg tablety, sertralin 50 a 100 mg.

U citalopramu ve všech jeho indikacích (depese, OCD, panická porucha) je doporučená denní dávka 20 mg, doporučené rozmezí 20–60 mg (tabulky 12 a 13) (46, 58, 77, 87). Citalopram je také k dispozici v kapkách a infuzích.

U fluoxetinu je doporučená dávka pro léčbu deprese a OCD 20 mg, rozmezí je širší 20–80 mg (77, 86, 87, 90). Při léčbě PMDD je doporučena dávka 20 mg, u bulimie nervosa 60 mg (77, 89). Uvedené shrnují tabulky 12 a 13. Na severoamerickém kontinentu je k dispozici one-week fluoxetin, který se podává jednou týdně. U nás není registrován.

Fluvoxamin má v obou svých indikacích (depese, OCD) doporučenou základní dávku 100 mg denně, maximum je 300 mg. U dětí je doporučená základní dávka 50 mg (tabulky 12, 13) (20, 47, 77, 92).

Nejmenší účinná dávka paroxetinu při léčbě deprese, PTSD, panické poruchy a GAD je 20 mg, nejvyšší ve všech třech případech 50 mg, což dokumentuje vhodnost 30 mg tablety. Při léčbě OCD a panické poruchy je nejnižší schválená dávka 40 mg, nejvyšší 60 mg pro děti (tabulky 12 a 13) (42, 60, 77, 83, 88, 90).

Literatura

- Ackerman DL, Greenland S. Multivariate metaanalysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Jun; 22(3): 309–317.
- Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, Carpenter D, Docherty JP. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Comprehensive NeuroScience, Inc.*, New York, 2001: 76 s.
- Angst J. Panic disorder: history and epidemiology. *Eur Psychiatry* 1998; 13 (Suppl 2), 51–55.
- Baldwin D, Bobes J, Stein DJ, Scharwachter I, Faure M, et al. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 120–126.
- Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 8): 47–54.
- Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 11): 53–58.
- Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2000, 61 (Suppl): 60–66.
- Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on social anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998, 59 (Suppl 17): 54–60.
- Basire S. Psychotropic drug directory 2000. Mark Allen Publishing, Ltd., Jesses Farm, 2000, 324 s.
- Basire S. Psychotropic drug directory 2002. Mark Allen Publishing, Ltd., Jesses Farm, 2001, 340 s.
- Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, et al. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283, 1837–1844.

Tabulka 14. Schválené prevence relapsu

	DEP	PANIC	OCD	SAD
Citalopram	+			
Fluoxetin	+			
Paroxetin	+	+	+	+
Sertralin	+			

DEP depese
PANIC panická porucha
OCD obsedantně-kompulzivní porucha
SAD sociální fobie

Sertralin má ve všech svých indikacích (depese, OCD, panická porucha, PTSD) jednotné dávkovací schéma: 50–200 mg, přičemž 50 mg je považováno za dávku základní, viz tabulky 12 a 13 (56, 64, 77, 90, 91). Dávkování v uvedené studii po infarktu se pohybovalo mezi 50 a 100 mg (56).

Závěr

Úzkostné poruchy mají celoživotní prevalenci kolem 25 %, depese přibližně více než 16 %. Jejich vzájemná komorbidita je častá (přes 50 %) a vede k řadě závažných důsledků zdravotních i sociálních. SSRI mají své schválené indikace i dávkování. Z tohoto pohledu se však od sebe jednotlivá antidepresiva SSRI liší. Všechna SSRI mají schválené indikace pro léčbu deprese a OCD. Celé spektrum úzkostných poruch pokrývá pouze paroxetin (depese, OCD, panická porucha, PTSD, sociální fobie, GAD). Sertralin je schválen u deprese, OCD, panické poruchy a PTSD, citalopram kromě deprese a OCD ještě u panické poruchy. Fluoxetin a fluvoxamin jsou schváleny u deprese a OCD, fluoxetin navíc ještě u PMDD a bulimie nervosa, fluvoxamin pro léčbu OCD u dětí od 8 let. Tyto údaje odpovídají stavu v prosinci roku 2002, lze předpokládat další oficiální rozšiřování indikačního spektra SSRI. U všech SSRI jsou rovněž stanoveny přesné denní dávky a doporučená rozmezí pro jednotlivé indikace.

- den Boer JA. Pharmacotherapy of panic disorder: differential efficacy from clinical viewpoint. *J Clin Psychiatry* 1998, 59 (Suppl 8), 30–36.
- den Boer JA, Slaap BR. Review of current treatment in panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1998, 13 (Suppl 4), 25–30.
- Cartwright C, Hollander E. SSRIs in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Depres Anxiety*. 1998, 8 Suppl 1: 105–113. Review.
- Davidson JRT, Rothbaum BO, van der Kolk BA, et al. Multicentre, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58(5): 485–492.
- Gorman JM. The use of newer antidepressants for panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997, 58, Suppl 14: 54–58, discussion 59. Review.
- Davidson JRT. Pharmacotherapy of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1998, 59 (Suppl 17), 47–51.
- Davidson JRT. The long-term treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998, 59 (Suppl 8), 17–21.
- DeVane CL, Sallee FR. Serotonin selective reuptake inhibitors in child and adolescent psychopharmacology: a review of published experience. *J Clin Psychiatry* 1996, Feb, 57 (2): 55–56.
- Emslie G, Judge, R. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors: use during pregnancy, in children/adolescents and in the elderly. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, 2000; 403, 26–34.
- Ellingrod VL. Pharmacotherapy of primary obsessive-compulsive disorder. Review of the literature. *Pharmacotherapy*. 1998 Sep-Oct, 18 (5), 936–960.
- Flint AJ, Rifat SL. Maintenance treatment for recurrent depression in late life: a four year outcome study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2000; 8 (2): 112–116.
- Gould RA, Otto MV, Pollack MH. A meta analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clin Psychology Rev* 1995; 15: 819–844.

24. Goldberg D. The management of anxious depression in primary care. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60 Suppl 7: 39–42.
25. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157 (4): 493–505.
26. Henn F, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H. *Contemporary psychiatry*. Springer, Berlin, 2001: 2258 s.
27. Hidalgo RB, Davidson JRT. Serotonin reuptake inhibitors in post-traumatic stress disorder. *J Psychopharmacol* 2000; 14: 70–76.
28. Hollander E, Greenwald S, Newille D, et al. Uncomplicated and comorbid obsessive-compulsive disorder in an epidemiologic sample. *Depression and Anxiety*, 1997; 4, 111–119.
29. Hollander E. Treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders with SSRIs. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998; (35): 13–20.
30. Joubert AF, Stein DJ. Citalopram and anxiety disorders. *Rev Contemp Pharmacol* 1999; 10: 79–131.
31. Kasper S. Panic disorder: the place of benzodiazepines and SSRIs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11, 307–321.
32. Kasper SA. Social phobia: the natural of the disorder. *J Affect Disord* 1998; 50(Suppl1): 30, 10.
33. Kessler RC, Stang P, Wittchen HU, Stein M, Walters EE. Lifetime co-morbidities between social phobia and mood disorders in the US National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine* 1999; 29 (3): 555–567.
34. Kessler RC. The prevalence of psychiatric comorbidity. In: Wetzler S, Sanderson WC, eds. *Treatment Strategies for Patients with Psychiatric Comorbidity*. New York: Wiley, 1997: 23–48.
35. Koran LM, et al. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *J Clin Psychopharmacol*. 1996 Apr, 16 (2): 121–129.
36. Koran LM, Hackett E, Rubin A, et al. Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2002 Jan, 159 (1): 88–95.
37. Kessler R. Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. *J Clin Psychiatry* 2000, 61 (Suppl 5): 4–12.
38. Lader M. The clinical relevance of treating social phobia. *J Affect Disord* 1998, 50 (Suppl 1): 29–34.
39. Látalová K, Pidman V. Farmakologický přehled: Anxiolytická léčba. *Lege artis* 1, 2001; 9: 23–26.
40. Lecrubier Y. Comorbidity in social anxiety disorder: Impact on disease burden and management. *J Clin Psychiatry* 1998, 59 (Suppl 17): 33–37.
41. Lecrubier Y, Ustun TB. Panic and depression: a worldwide primary care perspective. *International Clinical Psychopharmacology*, 1998; 13 Suppl 4: 7–11.
42. Liebowitz MR, et al. A randomized, double-blind, fixed dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 66–74.
43. Lydiard RB. The role of drug therapy in social phobia. *J Affect Disord* 1998; 50 (Suppl 1): 35–39.
44. Malhi GS, Bridges PK. Management of depression. *Marin Dunitz*, London, 1998: 130.
45. Montgomery SA, den Boer JA. SSRIs depression and anxiety. *John Wiley and Sons*, Chichester, 1998: 194.
46. Montgomery SA, et al. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001 Mar, 16 (2): 75–86.
47. Mundo E, Maina G, Uslenghi C, et al. Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 69–76.
48. National Disease and Therapeutic Index (NDTI). Plymouth Meeting, Pa: IMS Health; August 2001.
49. National Disease and Therapeutic Index (NDTI). Plymouth Meeting, Pa: IMS Health, December 2001.
50. Nutt D, Davidson JTR, Zohar J. Post-traumatic stress disorder. Diagnosis, management and treatment. *Martin Dunitz*, London, 2000: 260.
51. Nelson EC, Grant JD, Bucholz KK, Glowinski A, Madden PAF, Reich W, Heath AC. Social phobia in a population-based female adolescent twin sample: co-morbidity and associated suicide-related symptoms. *Psychological Medicine* 2000; 30 (4): 797–804.
52. Nutt D, Feeny A, Argyropoulos S. Anxiety disorders comorbid with depression: panic disorder and agoraphobia. *Martin Dunitz*, London, 2002: 112.
53. Nutt D, Argyropoulos S, Forshall S. Generalized anxiety disorder. *Marin Dunitz*, London, 1998: 98 s.
54. Nutt DJ, Bell CJ, Malinza AL. Brain mechanisms of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 17): 4–9.
55. Nutt DJ. Antidepressants in panic disorder: clinical and preclinical mechanisms. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 8): 24–28.
56. Pidman V. Deprese a kardiiovaskulární onemocnění. *Maxdorf*, Praha, 2. doplněné vydání, 2002: 48.
57. Perugi G, Akiskal HS, Ramacciotti S, Nassini S, Toni C, Milanfranchi A, Musetti L. Depressive comorbidity of panic, social phobic, and obsessive-compulsive disorders re-examined: is there a bipolar II connection? *Journal of Psychiatric Research* 1999; 33 (1): 53–61.
58. Pidman V. Obsedantně kompulzivní porucha. *Galén*, Praha, 1999: 32.
59. Pigott TA, Seay SM. A review of the efficacy of selective serotonin reuptake-inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999 Feb, 60 (2): 101–106.
60. Pollack MH, Zanninelli R, Goddard A. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder. Results of placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (5): 350–357.
61. Preskorn SH. Clinical pharmacology of SSRI. Professional Communication, Inc. Caddo, 1996: 226.
62. Preskorn SH. Outpatient management of depression. Professional Communication, Inc., Caddo, 1999: 256.
63. Raboch J, Zvolský P, et al. *Psychiatrie*. Praha, Galén a Univerzita Karlova, Karolinum, 2001: 622.
64. Rapaport MH, Wolkow R, Rubin A, et al. Sertraline treatment of panic disorder: results of long-term study. *Acta Psychiatr Scand*. 2001; Oct, 104 (4): 289–298.
65. Rasmussen S, Eisen J. The epidemiology and clinical features of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 1992, 14, 743–758.
66. Rasmussen SA. The meta-analytic saga of serotonin reuptake inhibitors in an obsessional world. *CNS Spectrums*, 1996; 1: 9.
67. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994; 55 (Suppl): 5–10.
68. Ravizza L, Barzegar G, Bellino S, et al. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). *Psychopharmacol Bull*. 1996, 32 (1): 167–173.
69. Rouillon F. Anxiety with depression: a treatment need? *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (Suppl 3): 87–92.
70. Roy-Byrne PP, Katon W. Generalized anxiety disorder in primary care: the precursor/modifier pathway to increased health care utilization. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 3): 34–38; discussion 39–40.
71. Salloum IM, Daley DC, Thase ME. Male, depression and violence. *Martin Dunitz*, London, 2000: 98.
72. Sartorius N, Ustun TB, Lecrubier Y, Wittchen HU. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *British Journal of Psychiatry – Supplementum* 1996; (30): 38–43.
73. Sonawalla SB, Spillmann MK, Kolsky AR, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Fava M. Efficacy of fluvoxamine in the treatment of major depression with comorbid anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60 (9): 580–583.
74. Shiloh R, Nutt D, Weizman A. Atlas of psychotropic pharmacotherapy. *Martin Dunitz*, London, 2000: 235.
75. Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression: a comparative review. *Drug Aging*, 2001; 18 (5): 355–368.
76. Spar EJ, La Rue A. Concise guide to geriatric psychiatry. *American Psychiatric Publishing, Inc.*, Washington, DC, 2002: 372.
77. SPC registrovaných přípravků ze skupiny SSRI k 1. 9. 2002. AISLP.
78. Stahl MS. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. *Cambridge University Press*, Cambridge, 2000: 176.
79. Stahl MS. Don't ask, don't tell, but benzodiazepines are still the leading treatments for anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63, 9: 756–757.
80. Stahl MS. Psychopharmacology of antidepressants. *Martin Dunitz*, London, 1997: 114.
81. Stein DJ, Hollander E. Anxiety disorders comorbid with depression. *Martin Dunitz*, London, 2002: 72.
82. Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biological Psychiatry* 2000; 47 (4): 296–304.
83. Stein DJ. Paroxetine in pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. Presented at the Biannual Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Brussels, July, 2000.
84. Stein DJ, Stahl S. Serotonin and anxiety: current models. *International Clinical Psychopharmacology* 2000; 15 (Suppl 2): 1–6.
85. Sullivan GM, Coplan JD, Kent JM, Gorman JM. The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biological Psychiatry* 1999; 46 (9): 1205–1218.
86. Thomsen PH. Obsessive-compulsive disorder: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000, 9 (Suppl 1): 76–84.
87. Thorpe LJ, Whitney DK, Kutcher SP, Kennedy SH, et al. Clinical Guidelines for the treatment of depressive disorders. VI. Special populations. *Canadian Journal of Psychiatry*, June, 2001; 46 (suppl. 1): 63–76.
88. Tucker P, Zanninelli R, Yehuda R, et al. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62, 860–868.
89. Yonkers K, Steiner M. Depression in women. *Martin Dunitz*, London 1999, 102.
90. Zohar J, Ayuso-Gutierrez JL, D'Haenen H, Honig A, Iancu I, Jobson K, Kasper S. Treatment of obsessive compulsive disorder: Algorithm for pharmacotherapy. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 1, 1997; (suppl. 1): 17–23.
91. Woody S, McLean PD, Taylor S, Koch WJ. Treatment of major depression in the context of panic disorder. *Journal of Affective Disorders* 1999; 53 (2): 163–174.
92. Zohar J, Mueller EA, Insel TR, Zohar-Kadouch RC, Murphy DL. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Archives of General Psychiatry* 1987; 44 (11): 946–951.
93. Zimmerman M, McDermt W, Mattia JJ. Frequency of anxiety disorders in psychiatric outpatients with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157 (8): 1337–1340.